

A PRÓ-OPIOMELANOCORTINA (POMC) E A OBESIDADE: PATOGENIA E PERSPECTIVAS

Bianca Ayumi Ogura¹, Geórgia Fernandes de Almeida¹, Luciano Seraphim Gasques²
Ricardo Marcelo Abrão²

RESUMO

Introdução: Embora a obesogênese relacione-se ao estilo de vida moderno, é significativamente influenciada por fatores genéticos. A ativação dos neurônios hipotalâmicos que expressam a POMC (pró-opiomelanocortina) pela ligação com o hormônio leptina é uma das vias genéticas de destaque em relação à regulação do peso corporal. Objetivo: apresentar o papel da via da POMC no controle da saciedade, relacionar mutações nesse gene à obesidade não-sindrômica e apresentar possíveis tratamentos. Materiais e métodos: baseado em artigos científicos, livros, dissertações e teses, a partir das bases de dados eletrônicas. Resultados: A POMC origina peptídeos bioativos que desempenham funções variadas no organismo, atuando em receptores MC1R a MC5R, sendo que MC3R e MC4R são os mais importantes para a regulação do peso corporal. Mutações pontuais, como os Polimorfismos de Nucleotídeos Únicos (SNPs), podem causar perda de função no gene POMC, prejudicando a via de sinalização e impactando na regulação do gasto energético e da ingestão alimentar. Além de estudos laboratoriais para entender o papel desta via neuroendócrina, há casos descritos na literatura acerca de mutações no gene POMC e seu impacto na predisposição à obesidade, demonstrando a necessidade de compreender tais fatores genéticos para tratar essa doença crônica. Algumas possibilidades de tratamento incluem Setmelanotide (agonista de MC4R), drogas nicotínicas e Ômega 3. Conclusão: Devido à atuação do gene POMC no sistema Hipotálamo-melanocortina-leptina, mutações neste gene impactam negativamente a regulação do peso corporal. Estudos acerca de tratamentos para a obesidade envolvendo esse gene ainda são recentes, mas promissores.

Palavras-chave: Obesogênese. Metabolismo. Hipotálamo. SNPs. POMC.

1 - Discente do curso de Medicina, Universidade Paranaense (UNIPAR), Umuarama-Paraná, Brasil.

ABSTRACT

Proopiomelanocortin (POMC) and obesity: pathogenesis and perspectives

Introduction: Although obesity is related to the modern lifestyle, it is significantly influenced by genetic factors. The activation of hypothalamic neurons that express POMC (pro-opiomelanocortin) by binding to the hormone leptin is one of the genetic pathways of interest in terms of body weight regulation. Objective: to present the role of POMC in satiety control, relate mutations in this gene to non-syndromic obesity and present possible treatments. Materials and methods: based on scientific articles, books, dissertations and theses, based on electronic databases. Results: POMC originates bioactive peptides which perform various functions in the body, acting on MC1R to MC5R receptors, MC3R and MC4R are the most important for body weight regulation. Point mutations, such as Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), can cause loss of function in the POMC gene, causing damage to the signaling pathway and impacting the regulation of energy expenditure and food intake. Besides the laboratory studies to understand the role of this neuroendocrine pathway for the control of body weight, there are cases described in the literature about mutations in the POMC gene and their impact on obesity predisposition, demonstrating the necessity of understanding such genetic factors to treat this chronic disease. Some possibilities of treatment include Setmelanotide (MC4R agonist), nicotinic drugs and Omega 3. Conclusion: Due to the role of the POMC gene in the Hypothalamus-melanocortin-leptin system, mutations negatively impact body weight regulation. Studies about treatments for obesity related to this gene are still recent, but promising.

Key words: Obesogenesis. Metabolism. Hypothalamus. SNPs. POMC.

2 - Professor Titular do curso de Medicina, Universidade Paranaense (UNIPAR), Umuarama-Paraná, Brasil.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, cuja patogenia está ligada a hipertrofia e hiperplasia do tecido adiposo caracterizando-se por valores de Índice de Massa Corporal (IMC) iguais ou superiores a 30 kg/m² (Garrido, Motta, 2021; Feldman, Friedman, Brandt, 2014).

De acordo com uma análise preditiva recente, a obesidade continuará a aumentar substancialmente, representando mais de 45% de toda a população até 2035 (Vohra e colaboradores, 2022).

Essa condição constitui um dos principais fatores de risco para várias doenças não transmissíveis (DNTs) como por exemplo, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), aterosclerose, doenças hepáticas, hipertensão arterial, hipercolesterolemia e, em mulheres, hiperandrogenismo (Longo, Fauci, 2015).

A obesidade classe III está associada a taxas substancialmente elevadas de mortalidade devido principalmente às comorbidades como doenças cardíacas, câncer e diabetes, e grandes reduções na expectativa de vida em comparação com indivíduos que apresentam o peso normal (Kitahara e colaboradores, 2014).

A obesidade é considerada uma doença crônica e complexa, e que se expressa por meio da combinação de fatores genéticos, metabólicos, hormonais e ambientais.

No que se refere a tendência genética, muitos genes contribuem para sua gênese, mas principalmente aquelas mutações que envolvem as vias de controle metabólico e do apetite (Garrido, Motta, 2021; Singh, Kumar, Mahalingam, 2017).

O estudo de linhagens de camundongos geneticamente obesos levou à descoberta de vários genes relacionados à obesidade, e mutações nestes genes foram encontradas na obesidade humana grave, inclusive, estudos de correlação do índice de IMC em gêmeos monozigóticos, gêmeos dizigóticos, irmãos biológicos e adotivos sugerem que a herança da obesidade é de 50-90% (Rodrigues, Suplicy, Radominski, 2003).

Geralmente, os polimorfismos gênicos relacionados aos produtos que atuam nas vias de regulação de peso, levam seus portadores a disfunções, podendo gerar tendências, tanto de

aumento quanto de diminuição do IMC, através de vias genéticas/bioquímicas.

A origem genética primária pode ser por meio de alterações sindrômicas, como alterações cromossômicas numéricas e estruturais, ou não-sindrômicas, sendo monogênicas ou poligênicas (Chauhdary, Rehman, Akash, 2021).

Os SNPs (Polimorfismos de Nucleotídeo Único) são a forma mais comum de mutação não-sindrômica e consistem na substituição de uma única base nucleotídica ao longo de uma sequência de DNA, sendo observados, em média, uma vez a cada 1.000 pb no genoma.

Os SNPs em regiões codificadoras são subclassificados em sinônimos e não-sinônimo. Os SNPs sinônimos (ou silenciosos) resultam em troca de bases que não alteram a sequência de aminoácidos da proteína codificada.

Os SNPs não-sinônimos resultam em uma substituição de bases que altera o códon e a sequência de aminoácidos e, conseqüentemente, podem afetar a função da proteína codificada (missense), ou gerar um códon de parada (nonsense).

Assim, esses SNPs em genes específicos são candidatos a apresentar conseqüências funcionais e fenotípicas significativas (Reis e colaboradores, 2016; Nussbaum, Mcinnes, Willard, 2016).

A leptina é um hormônio produzido pelos adipócitos e possui a função de informar os neurônios do Núcleo Arqueado Hipotalâmico sobre as reservas de gordura do organismo.

Esses neurônios hipotalâmicos, sob estímulo da leptina, expressam o gene POMC, que está localizado no cromossomo 2 humano e codifica o pró-hormônio pró-opiomelanocortina, constituinte fundamental na homeostase energética (Rodrigues, Suplicy, Radominski, 2003; Soares Junior, 2022).

A vista do exposto, o objetivo deste trabalho foi apresentar o papel da pró-opiomelanocortina no controle da saciedade, relacionar as mutações no gene POMC que estão ligadas à predisposição à obesidade não-sindrômica, e possibilidades de tratamento da obesidade que apresenta esta etiologia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão da literatura realizada durante o período de maio a novembro de 2022, e baseada em artigos científicos, livros, dissertações e teses.

Para o reconhecimento dos artigos, utilizou-se das bases de dados eletrônicos Medline/PubMed (US National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Google Acadêmico, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e UpToDate.

A busca foi organizada com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), empregando os termos "POMC", "obesity" e "SNPs", e o cruzamento foi feito pela operação booleana "AND".

Os critérios para a inclusão foram trabalhos em inglês ou português, que compreendessem objetivos definidos quanto à temática "mutação no gene POMC como predisposição à obesidade".

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O papel da Pró-opiomelanocortina na saciedade

A pró-opiomelanocortina é expressa principalmente no hipotálamo, onde recebe estímulos de neuropeptídeos, neurotransmissores e hormônios para desempenhar papel no controle da ingestão de alimentos e do balanço energético (Santana, 2013).

A proteína-hormonal leptina (LEP) é produzida e secretada pelos adipócitos, atravessa a barreira hematoencefálica no sistema nervoso central e interage com o receptor de leptina (LEPR), presente principalmente nos neurônios do Núcleo Arqueado do Hipotálamo.

A ativação destes receptores desencadeia a ativação de fatores de transcrição do gene POMC, um neuropeptídeo anorexigénico que promove a diminuição do apetite, a sensação de saciedade e o aumento do gasto energético.

Em contraste, quando os níveis de LEP diminuem ocorre a síntese de neuropeptídeos orexígenos, tais como o Neuropeptídeo Y (NPY) e a Proteína Agoutirelacionada (AgRP), que estimulam o apetite, favorecem a ingestão de alimentos e inibem a ação dos anorexígenos (Santana, 2013; Cadena-López e colaboradores, 2022).

Estudos em ratos demonstraram que, em condições de jejum prolongado, a quantidade de RNA mensageiro de POMC está reduzida, diminuindo então a síntese desse neuropeptídeo anorexigénico no hipotálamo, enquanto em condições de superalimentação,

a concentração do mRNA de POMC estava elevada (Mizuno e colaboradores, 1998).

Estudos em humanos identificaram que a perda total ou inativação da POMC provocou um desenvolvimento acelerado e precoce da obesidade, devido a hiperfagia intensa, indicando assim o papel central no controle do balanço energético.

Por outro lado, experimentos em ratos com a superexpressão da POMC evidenciaram uma proteção contra a obesidade, mesmo quando esses animais foram submetidos a hiperalimentação e redução de atividade locomotora (Krudel e colaboradores, 1988; Santana, 2013).

Em ensaios experimentais, observou-se que o consumo excessivo de gorduras promoveu a resistência hipotalâmica à leptina e a ativação de vias apoptóticas que resultaram na morte de neurônios anorexígenos POMC, e por consequência propiciando para o desenvolvimento da obesidade (Nascimento, 2014).

A POMC, ao ser sintetizada, sofre ação das enzimas denominadas pró-hormônio convertase (PCs) e carboxipeptidase E, que levarão a diversas séries de clivagem, originando o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), os hormônios estimuladores de melanócitos (α -MSH, β -MSH, e γ -MSH), e a β -lipotrofina, que por sua vez dará origem à β -endorfina (Soares Junior, 2022).

Os peptídeos derivados da POMC agem através da ligação com receptores da melanocortina (MC1R a MC5R), os quais pertencem ao grupo dos receptores ligados à proteína G, com sete alças transmembranas, que estimulam a adenilato-ciclase.

Eles se encontram amplamente distribuídos em tecidos periféricos, sistema imunológico e no núcleo Arqueado do hipotálamo e Núcleo do Trato Solitário do tronco cerebral).

O MC1R está, principalmente, na pele (nos melanócitos) e em células mediadoras da inflamação, como monócitos e neutrófilos; o MC2R é expresso no córtex das adrenais, sendo o ACTH o seu ligante; o MC5R é importante para a secreção das glândulas exócrinas, produção de aldosterona na zona glomerulosa das adrenais e para a modulação imunológica.

MC3R e MC4R são os receptores relacionados à regulação do peso corporal; o MC3R modula o gasto energético e o MC4R a ingestão alimentar.

O MC3R atua nos neurônios POMC e NPY/AGRP, com função auto-reguladora, mas também na placenta, timo e adipócitos, sendo a atividade deste último tipo celular relacionada à lipólise mediada pelo α -MSH.

O MC4R é encontrado na membrana das células do hipotálamo e é ativado por α -MSH e β -MSH (Rodrigues, Suplicy, Radominski, 2003).

Os primeiros estudos indicando que a POMC desempenharia uma função importante na regulação hipotalâmica do peso corporal demonstraram que tanto a POMC, como o ACTH e os MSHs aumentam a lipólise em adipócitos isolados de coelhos e ratos.

Evidências recentes sugerem que o aumento de β -endorfina diminuiu significativamente o apetite e que o α -MSH e o β -MSH atuam sobre o MC4R nestes casos.

As mutações no MC4R podem ser encontradas em até 5% dos casos de

obesidade severa, representando até o presente momento a forma mais prevalente de obesidade monogênica na espécie humana (Mountjoy, 2015; Rodrigues, Suplicy, Radominski, 2003).

O MC4R é um dos principais receptores relacionados ao aumento de peso e transtornos alimentares, é expresso principalmente no hipotálamo, onde participa das vias de saciedade e antagoniza com os sinais orexigênicos (Dubern, 2015).

Mutações no gene MCR4 são consideradas alterações genéticas mais prevalentes diante da obesidade humana precoce (Rodrigues, Suplicy, Radominski, 2003).

A Figura um representa de modo esquemático o mecanismo de ativação da saciedade pela POMC.

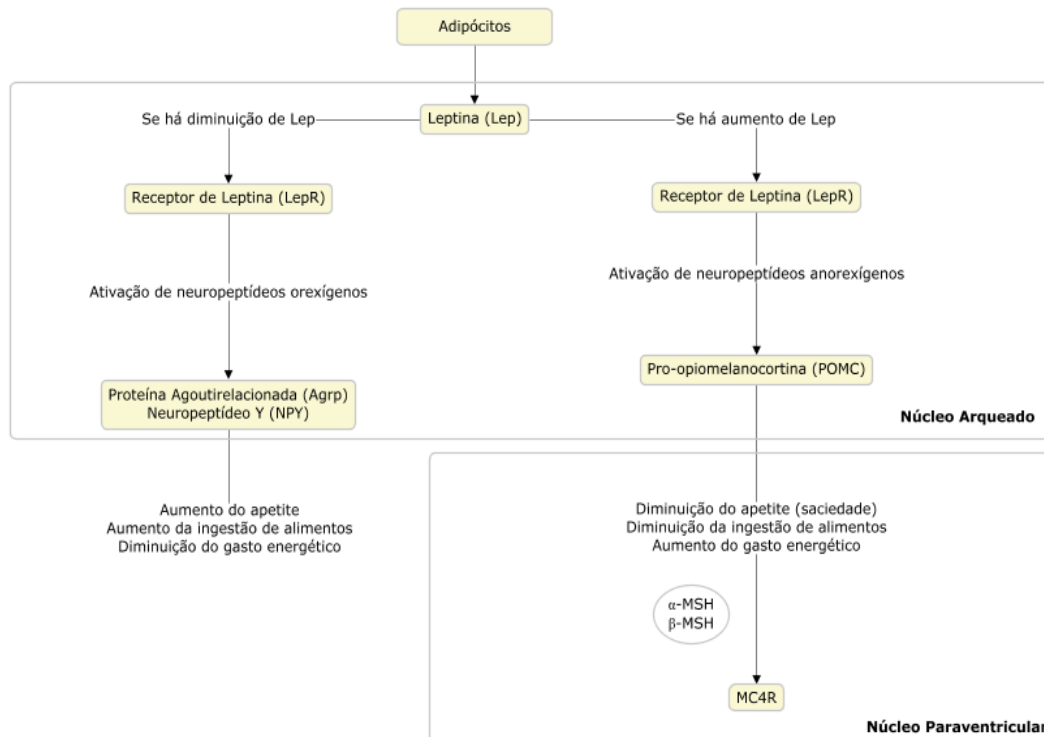


Figura 1 - Representação esquemática da via MC4R na regulação da ingestão de alimentos.

Alterações na sequência do gene POMC

Obesidade precoce, cabelos ruivos e insuficiência adrenal secundária foram características clínicas dos dois principais casos ocasionados por perda de função total do gene POMC relatados na literatura.

O primeiro caso apresentou heterozigose composta para uma transversão G-T no nucleotídeo 7013 e no alelo paterno que provocou uma substituição do ácido glutâmico (Glu) pelo códon de parada, e por consequência uma terminação prematura da cadeia de RNA.

Já no segundo caso, identificou-se homozigose para uma deleção de uma base no nucleotídeo 7133 do alelo materno provocando também uma terminação prematura e a formação de uma proteína truncada.

Ambos os casos confirmaram interferência na síntese de ACTH, α -MSH e β -endorfina.

Ademais, sugeriu que os defeitos no gene POMC teriam herança recessiva, visto que os pais dos casos relatados eram heterozigotos e normais (Krudel e colaboradores, 1988; Rodrigues, Suplicy, Radominski, 2003).

Em outro caso de obesidade grave desde a infância, observou-se em um menino alemão de 5 anos homozigose para uma transverso C-A no nucleotídeo 3804, resultando em um códon de terminação que cessou a tradução do gene POMC.

Em um menino esloveno, notou-se heterozigose para uma transverso A-T no nucleotídeo 685, provocando no gene uma substituição e uma deleção (Krudel e colaboradores, 1988; Krudel e colaboradores, 2003).

Num sequenciamento genético de caucasianos com histórico de obesidade precoce, constatou em algumas crianças heterozigose para uma mutação C-G no nucleotídeo 236, que sucedeu para a formação de uma proteína coligada entre β -MSH e β -endorfina, essa possui afinidade com o MCR4, e assim interferindo na sinalização central da melanocortina. Outrossim, sugeriu que essa alteração genética conferia uma suscetibilidade hereditária à obesidade.

Dessa forma, apesar de diversas mutações e polimorfismos em relação ao gene POMC serem identificadas em indivíduos com obesidade severa, ainda não se tem uma associação genética e um fenótipo particular (Challis e colaboradores, 2002; Hinney e colaboradores, 1998).

Porém, em camundongos, a inativação de ambas as cópias do gene MC4R, por mutações no POMC, leva a uma síndrome de obesidade, com início na maturidade, associada a hiperfagia, hiperinsulinemia, hiperglicemia e aumento do crescimento linear, sem alterações da função adrenal nem da capacidade reprodutiva (Rodrigues, Suplicy, Radominski, 2003).

Através de uma análise epidemiológica abrangente dos genes da via MC4R, POMC, PCSK1 e LEPR, estima-se que existam cerca

de 12.800 pacientes obesos com defeito mais raros na via MC4R nos Estados Unidos, homozigotos ou heterozigotos compostos para a deficiência genética e com predisposição a tratamento com a antagonistas de MC4R.

Essa população de pacientes prevista permanece amplamente não diagnosticada, porque o teste genético raramente é realizado em pacientes obesos.

Os alelos que compõem o repertório de variantes de mutações com perda de função (LoF, loss-of-function) nesses três genes são baseados em um conjunto selecionado de regras de LoF.

A estimativa da população deficiente na via MC4R baseada nos EUA é baseada no acasalamento aleatório na população, assumindo o equilíbrio de Hardy-Weinberg.

A triagem desses fatores de risco genéticos não faz parte da prática médica de rotina, embora a detecção neonatal pode ser prevista para iniciar intervenção precoce.

Quando o alelo PCSK1 N221D é incluído nas estimativas de prevalência, 564.529 indivíduos homozigotos ou heterozigotos compostos são previstos nos Estados Unidos.

Para essas deficiências de β -MSH/POMC e PCSK, ainda não foi estabelecida a evidência de que as mutações predispõem à obesidade grave e podem conferir sensibilidade ao agonista de MC4R (Ayers e colaboradores, 2018).

Tratamento da obesidade ligada à via anorexigênica

O uso de agonistas específicos injetáveis de MC4R já foram avaliados como forma de tratamento da obesidade para pacientes cujas patogenia tenha relação com a inativação de POMC, a exemplo foi a injeção intraperitoneal diária de α -MSH que levou a diminuição da ingestão de alimentos e perda de peso, condição que se reverteu quando a injeção foi interrompida (Nieman, 2022).

No entanto, a grande maioria das opções de terapia, apesar da eficácia pré-clínica, apresentam falha clínica devido aos diversos efeitos colaterais (Yeo e colaboradores, 2021).

O Setmelonotide é um octapeptídeo ciclizado que se liga e ativa vários receptores de melanocortina, foi um dos primeiros medicamentos a receber aprovação da FDA (Food and Drug Administration) para o

tratamento da obesidade consecutivo da deficiência de POMC, PCSK1 (Proteína Convertase Subtilisina/Kexina Tipo 1) e LEPR.

Ensaio terapêutico demonstraram que o uso desse medicamento levou à redução do apetite e à perda significativa de peso.

Acredita-se que o fato de o Setmelanotide possuir poucos efeitos colaterais e diferir de outros agonistas de MC4R clinicamente testados é a sua via de transdução de sinal (Markham, 2021; Yeo e colaboradores, 2021).

Ademais, o Setmelanotide é um dos múltiplos agonistas MC4R que foram estudados como potenciais medicamentos antiobesidade.

Alguns destes ativam o Sistema Nervoso Simpático com elevação da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca tornando-os inaceitáveis no atendimento clínico, enquanto o setmelanotide não demonstrou ter essa característica (Ryan, 2021).

Em um modelo de primata não humano obeso induzido por dieta, o setmelanotide produziu perda de peso persistente (-13,5%) ao longo de 8 semanas, mas o efeito colateral mais frequente foi o escurecimento da pele ou "bronzado".

O composto mostrou excelentes resultados em dois pacientes com deficiência de Pró-opiomelanocortina (POMC), revertendo a hiperfagia e produzindo dramática perda de peso (Ryan, 2021).

O tratamento com setmelanotide de dois pacientes adultos com deficiência genética de POMC não apenas normalizou completamente a hiperfagia, levando a uma rápida perda de peso, na ordem de 2,5 kg/semana (principalmente através da redução da massa gorda), mas também melhorou a hiperleptinemia e a hiperinsulinemia.

Além disso, um paciente apresentou reduções significativas na pressão arterial e na frequência cardíaca, e nenhum dos pacientes apresentaram efeitos colaterais graves (Ayers e colaboradores, 2018).

Outra tendência de terapia e de prevenção da obesidade é o uso de peptídeos lineares, peptídeos cíclicos e pequenas moléculas inspiradas no hormônio regulador natural, POMC, e mais especificamente no fragmento α -MSH, que ativa todos os MCRs (com exceção do MC2R).

Alguns dos agonistas descobertos visando MC4R procederam a ensaios clínicos como drogas, antiobesidade.

O Melanotan-II e Bremelanotide representam alguns candidatos que, apesar dos resultados preliminares muito promissores, falharam durante os ensaios clínicos.

O Melanotan-II foi apontado por causar ereção peniana espontânea e escurecimento da pele em pacientes do sexo masculino.

Por outro lado, a bremelanotide está atualmente sendo avaliada na Fase III de ensaios clínicos para uso como medicamento para o tratamento da disfunção sexual em homens e mulheres (Gonçalves, Palmer, Meldal, 2018).

Estudos relatam que a nicotina reduz o apetite e os fumantes geralmente relatam que fumam para controlar seu peso.

Os efeitos anoréxicos do tabagismo podem facilitar o desenvolvimento de novos tratamentos para prevenir ou tratar a obesidade.

Usando uma combinação de estudos farmacológicos, genéticos moleculares, eletrofisiológicos e de alimentação, foi descoberto que a ativação de receptores nicotínicos de acetilcolina hipotalâmicos $\alpha 3\beta 4$ leva à ativação da pró-opiomelanocortina (POMC).

Os neurônios POMC e a ativação subsequente dos receptores de Melanocortina 4 foram críticos para as diminuições induzidas por nicotínicos na ingestão de alimentos em camundongos (Mineur e colaboradores, 2011).

Foram identificados efeitos eletrofisiológicos diretos de drogas nicotínicas em neurônios POMC, registrando potenciais pós-sinápticos excitatórios na presença de TTX (0,5 μ M) e o GABA A, antagonista do receptor picrotoxina (50 μ M), de neurônios POMC identificados, marcados com GFP, em fatias de camundongos transgênicos POMC-GFP.

A aplicação de nicotina (0,5, 5, 50 μ M) por 1-2 min despolarizou o potencial de membrana e aumentou fortemente o disparo espontâneo de neurônios POMC.

Os efeitos da nicotina mostraram-se dose dependentes. Ele decorre da aplicação de citisina, que também estimulou a hipofagia decorrente da despolarização dos neurônios POMC.

Por outro lado, o antagonista nicotínico mecamilamina não induziu alterações significativas na frequência de potenciais de

ação nos neurônios POMC (Mineur e colaboradores, 2011).

Outra frente de pesquisas é a administração direta na área cerebral e a suplementação alimentar de alguns ácidos graxos insaturados, como o Ômega-3, que demonstraram ação anti-inflamatória nos adipócitos e no hipotálamo, e atuação importante na indução da gênese de Neurônios POMC, sugerindo uma proteção contra o ganho de peso e melhora no metabolismo (Nascimento, 2014).

CONCLUSÃO

A Pró-opiomelanocortina atua intimamente no sistema Hipotálamo-melanocortina-leptina, possuindo papel preponderante na modulação do equilíbrio energético corporal e no comportamento diante da ingestão de alimentos.

Os SNPs descritos no presente estudo consolidam o conhecimento sobre um dos fatores genéticos a predispor à obesidade.

Dessa forma, as alterações na sequência do gene POMC estão associadas ao consumo energético excessivo, à hipertrofia e à inflamação do tecido adiposo, e assim o desenvolvimento da obesidade não-sindrômica.

Visto que a obesidade constitui um dos principais fatores de risco para diversas doenças não transmissíveis, e seu cenário crescente em todo o mundo, é iminente afirmar que as opções terapêuticas citadas trazem diversos benefícios diante do manejo clínico da obesidade e para o controle da fome e saciedade, porém ainda não foram completamente efetivadas.

Os conhecimentos acerca da Pró-opiomelanocortina correlacionada à obesidade são relativamente recentes, porém acredita-se numa tendência de novos estudos e descobertas sobre a atuação do gene POMC na obesidade não-monogênica.

REFERÊNCIAS

- 1-Ayers, K. L.; Glicksberg, B. S.; Garfield, A. S.; Longrich, S.; White, J. A.; Yang, P.; Du, L.; Chittenden, T. W.; Gulcher, J. R.; Roy, S.; Fiedorek, F.; Gottesdiener, K.; Cohen, S.; North, K. E.; Schadt, E. E.; Li, S. D.; Chen, R.; Van Der Ploeg, L. H. T. Melanocortin 4 Receptor Pathway Dysfunction in Obesity: Patient Stratification Aimed at MC4R Agonist Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 103. Núm. 7. 2018. p. 2601-2612. DOI: 10.1210/jc.2018-00258.
- 2-Cadena-López, R. O.; Hernández-Rodríguez, L. V.; Aguillar-Galarza, A.; García-Muñoz, W.; Haddad-Talacón, L.; Anzures-Cortes, M. L.; Velásquez-Sánchez, C.; Flores-Viveros, K. L.; Anaya-Loyola, M. A.; García-Gasca, T.; Rodríguez-García, V. M.; Moreno-Celis, U. Association between SNPs in Leptin Pathway Genes and Anthropometric, Biochemical, and Dietary Markers Related to Obesity. *Genes*. Vol.13. Núm. 945. 2022. DOI: 10.3390/genes13060945.
- 3-Challis, B. G.; Pritchard, L. E.; Creemers, J. W. M.; Delplanque, J.; Keogh, J. M.; Luan, J.; Wareham, N. J.; Yeo, Giles S. H.; Bhattacharyya, S.; Froguel, P.; White, A.; Farooqi, I S.; O'rahilly, S. A missense mutation disrupting a dibasic prohormone processing site in pro-opiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism. *Human Molecular Genetics*. Vol. 1. Núm. 17. 2002. p. 1997-2004. DOI: 10.1093/hmg/11.17.1997.
- 4-Chauhdary, Z.; Rehman, K.; Akash, M. S. H.; The composite alliance of FTO locus with obesity-related genetic variants. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. Vol. 48. Núm. 7. 2021. p. 954-965. DOI: 10.1111/1440-1681.13498.
- 5-Nascimento, L. F. R. Ácidos graxos Ômega-3 induzem neurogênese predominantemente de células que expressam POMC no hipotálamo. Tese de doutorado em Fisiopatologia Médica. Universidade Estadual de Campinas. Campinas. 2014.
- 6-Dubern, B. Mutações MC4R e MC3R. Em M.L. Frelut (Ed.), *The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity*. 2015.
- 7-Feldman, M.; Friedman, L. S.; Brandt, L. J. Sleisenger & Fordtran's Tratado Gastrointestinal e Doenças do Fígado. Rio de Janeiro. Elsevier. 2014.
- 8-Garrido, P. B.; Motta, I. F. Psicanálise no tratamento multidisciplinar e cirúrgico da obesidade mórbida: estudo de caso. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia*

Fundamental. Vol. 24. Núm. 4. 2021. p. 638-658. DOI: 10.1590/1415-4714.2021v24n4p638.8.

9-Gonçalves, J. P. L.; Palmer, D.; Meldal, M. MC4R Agonists: Structural Overview Antiobesity Therapeutics. Trends in Pharmacological Sciences. Vol. 39. Num. 4. 2018. p. 402-423. DOI: 10.1210/jc.2018-00258.

10-Hinney, A.; Becker, I.; Heibült, O.; Nottebom, K.; Schmidt, A.; Ziegler, A.; Mayer, H.; Siegfried, W.; Blum, W. F.; Remschmidt, H.; Hebebrand, J. Systematic mutation screening of the proopiomelanocortin gene: identification of several genetic variants including three different insertions, one nonsense and two missense point mutations in probands of different weight extremes. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 83. Núm. 10. 1998. p. 3737. DOI: 10.1210/jcem.83.10.5298.

11-Kitahara, C. M.; Flint, A. J.; Berrington De Gonzales, A.; Bernstein, L.; Brotzman, M.; MacInnis, R. J.; Moore, S. C.; Robien, K.; Rosenberg, P. S.; Singh, P. N.; Weiderpass, E.; Adami, H. O.; Anton-Cover, H.; Ballard-Barbash, R.; Buring, J. E.; Freedman, D. M.; Fraser, G. E.; Beane Freeman, L. E.; Gapstur, S. M.; Gaziano, J. M.; Giles, G. G.; Hakansson, N.; Hoppin, J. A.; Hu, F. B.; Koenig, K.; Linet, M. S.; Park, Y.; Patel, A. V.; Purdue, M. P.; Schairer, C.; Sesso, H. D.; Visvanathan, K.; White, E.; Wolk, A.; Zeleniuch-Jacquotte, A.; Hartge, P. Association between class III obesity (BMI of 40-59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. PLoS Med. Vol. 11. Núm. 7. 2014. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001673.

12-Krudel, H.; Biebermann, H.; Luck, W.; Horn, R.; Brabant, G.; Grüters, A.; Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. Nature genetics. Vol. 19. Núm. 2. 1998. p. 155-157. DOI: 10.1038/509.

13-Krudel, H.; Biebermann, H.; Schnabel, D.; Zerjav Tansek, M.; Theunissen, P.; Mullis, P. E.; Grüters, A. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 88. Núm. 10. 2003. p. 4633-4640. DOI: 10.1210/jc.2003-030502.

14-Longo, D. L.; Fauci, A. S. Gastroenterologia e Hepatologia de Harrison. Porto Alegre. AMGH Editora. 2015.

15-Markham, A. Setmelanotide: First Approval. Drugs. Vol. 81. Núm. 3. 2021. p. 397-403. DOI: 10.1007/s40265-021-01470-9.

16-Mineur, Y. S.; Abizaid, A.; Rao, Y.; Salas, R.; Dileone, R. J.; Gündisch, D.; Diano, S.; De Biasi, M.; Horvath, T. L.; Gao, X. B.; Picciotto, M. R. Nicotine decreases food intake through activation of POMC neurons. Science. Vol. 332. Num. 6035. 2011. p. 1330-1332. DOI: 0.1126/science.1201889.

17-Mizuno, T. M.; Kleopoulos, S. P.; Bergan, H. T.; Roberts, J. L.; Priest, C. A.; Mobbs, C. V. Hypothalamic Pro-Opiomelanocortin mRNA Is Reduced By Fasting in ob/ob and db/db Mice, but Is Stimulated by Leptin. Diabetes. Vol. 47. Núm. 2. 1998. p. 294-297. DOI: 10.2337/diab.47.2.294.

18-Mountjoy, K. G. Pro-Opiomelanocortin (POMC) Neurons, POMC-Derived Peptides, Melanocortin Receptors and Obesity: How Understanding of this System has Changed Over the Last Decade. Journal of Neuroendocrinology. Vol. 27. Núm. 6. 2015. p. 406-18. DOI: 10.1111/jne.12285.

19-Nieman, L. K. Causes of secondary and tertiary adrenal insufficiency in adults. UpToDate. 2022.

20-Nussbaum, R. L.; McInnes, R. R.; Willard, H. F. Thompson & Thompson Genética Médica. Rio de Janeiro. Elsevier. 2016. p. 45-46.

21-Reis, L. M.; Rodrigues, F. W.; Silva, R. E.; Taleb, A. C.; Ávila, M. P. Análise da relação da ocorrência de polimorfismo de nucleotídeo único do gene DOCK9 em ceratocone. Revista Brasileira de Oftalmologia. Vol. 75. Núm. 3. 2016. p. 223-227. DOI: 10.5935/0034-7280.20160046.

22-Rodrigues, A. M.; Suplicy, H. L.; Radominski, R. B. Controle neuroendócrino do peso corporal: implicações na gênese da obesidade. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. Vol. 47. Núm. 4. 2003. p. 398-409. DOI: 10.1590/S0004-27302003000400012.

23-Ryan, D. H. Next Generation Antiobesity Medications: Setmelanotide, Semaglutide, Tirzepatide and Bimagrumab: What do They Mean for Clinical Practice? *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. Vol. 31. Núm. 3. 2021. p 196-208. DOI: 10.7570/jomes21033.

Recebido para publicação em 20/12/2022
Aceito em 27/02/2023

24-Santana, C. V. N. Avaliação de polimorfismos nos genes FOXO3A, AMPK e POMC e sua relação com a obesidade mórbida. Dissertação de mestrado em Medicina Molecular. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte. 2013.

25-Singh, R. K.; Kumar, P.; Mahalingam, K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Comptes Rendus Biologies*. Vol. 340. Núm. 2. 2017. p. 87-108. 2017. DOI: 10.1016/j.crv.2016.11.007.

26-Soares Junior, A. M. A. Estudo de associação entre os polimorfismos dos genes da POMC, MC4R, HMCN-1 e COMT e a suscetibilidade à depressão pós-parto. Tese de mestrado em Medicina Molecular. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte. 2022.

27-Vohra, M. S.; Benchoula, K.; Serpell, C. J.; Hwa, W. E. AgRP/NPY and POMC neurons in the arcuate nucleus and their potential role in treatment of obesity. *European Journal of Pharmacology*. Vol. 915. 2021. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174611.

28-Yeo, G. S. H.; Chao, D. H. M.; Siegert, A. M.; Koerperich, Z. M.; Ericson, M. D.; Simonds, S. E.; Larson, C. M.; Luquet, S.; Clarke, I.; Sharma, S.; Clément, K.; Cowley, M. A.; Haskell-Luevano, C.; Van Der Ploeg, L.; Adan, R. A. H. The melanocortin pathway and energy homeostasis: From discovery to obesity therapy. *Molecular Metabolism*. Vol. 48. 2021. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101206.

E-mail dos autores:

b.ogura@edu.unipar.br
georgia.a@edu.unipar.br
lsgasques@prof.unipar.br
ricardomarclo@prof.unipar.br

Autor correspondente:

Bianca Ayumi Ogura.
b.ogura@edu.unipar.br
Praça Mascarenha de Moraes, 4282.
Centro, Umuarama-PR, Brasi.
CEP: 87502-210.